

УДК 614.2

ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СИСТЕМЕ ОМС: ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ДЕФЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. ЧАСТЬ 3

А.А. Старченко, А.В. Устюгов

ООО «Капитал МС»



Е.С. Камышова и соавт. (2021) представили обзор поражений почек, ассоциированных с противоопухолевой терапией. Авторы указали, что частота развития иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии варьирует от 15 до 90% и зависит от типа препарата: как правило, ингибиторы PD-1 характеризуются лучшей переносимостью и меньшей частотой осложнений по сравнению с ингибиторами CTLA-4; осложнения 3–4-й степени тяжести наблюдаются приблизительно у 20% больных и чаще ассоциированы с комбинированным применением блокаторов CTLA-4 и PD-1.

Со стороны почек побочные эффекты иммунотерапии встречаются относительно редко, но именно они, будучи серьезными и/или жизнеугрожающими, могут опреде-

лять ближайший прогноз пациента. Среди осложнений выявляются: острое повреждение почек (ОПП), нефротический синдром, гематурия, хроническая болезнь почек. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что фактическая частота ОПП может быть выше, достигая 9,9–29%. Морфологические изменения, выявляемые у пациентов с иммуноопосредованным поражением почек, затрагивают все почечные структуры (клубочки, интерстиций, канальцы, сосуды). Однако наиболее частым вариантом поражения почек на фоне иммунотерапии является острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит, который морфологически подтвержден у 87,5–92,3% пациентов с ОПП. ОПП 2-й и 3-й степени наблюдалось у 43 и 57% пациентов

соответственно; 9% пациентов нуждались в заместительной почечной терапии. Несмотря на явную ассоциацию иммуно-терапии с тубулоинтерстициальными изменениями, у части пациентов также наблюдается гломерулярное поражение, которое крайне разнообразно и включает пролиферативные формы гломерулонефрита.

Среди иммуноопосредованных поражений почек зафиксированы следующие:

- ипилимумаб: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит, гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение канальцев, васкулит с гранулематозом, тромботическая микроангиопатия;
- ниволумаб: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит, гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, иммуноглобулин А-нефропатия, острое повреждение канальцев, гломерулонефрит, васкулит;
- пембролизумаб: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит, гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, иммуноглобулин А-нефропатия, острое повреждение канальцев, гломерулонефрит, васкулит, амилоидоз;
- атезолизумаб: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит;
- комбинация ипилимумаба с ниволумабом: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит, гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, иммуноглобулин А-нефропатия, острое повреждение канальцев, васкулит;
- комбинация ипилимумаба с пембролизумабом: острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит.

Авторы особо предупреждают о возможности почечных осложнений при проведении иммунотерапии на фоне назначения нефротоксических лекарственных препаратов: комбинированные режимы с химиотерапией или таргетными препаратами, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы, антибиотиков и т.п.

В.В. Ряженев и соавт. (2022) оценили влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого: применение иммунотерапии дурвалумабом в терапии позволит обеспечить прирост в достижении целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» госпрограммы «Развитие здравоохранения» в 2022 г. на 21,3% (499 дополнительно предотвращенных смертей), в 2023 г. – на 7,0% (366 дополнительно предотвращенных смертей), в 2024 г. – на 6,0% (441 дополнительно предотвращенная смерть). Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что использование дурвалумаба в комбинации со стандартной химиотерапией распространенного мелкоклеточного рака легкого оказывает существенное влияние на достижение целевых показателей, установленных в программах по борьбе со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В условиях реальной практики существенный потенциал применения комбинации дурвалумаба и стандартной химиотерапии (этопозид + препарат платины) в отношении снижения смертности больных раком

легкого в большей степени способствует достижению целевых показателей госпрограммы «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ «снижение смертности населения от новообразований» по сравнению с применением только стандартной химиотерапии (этопозид + препарат платины).

А.А. Мусаелян и соавт. (2022), изучая иммунологические маркеры прогноза ответа на иммунотерапию при немелкоклеточном раке легкого, пришли к заключению: иммунотерапия считается стандартом лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого; использование препаратов иммунотерапии (анти-PD-1/PD-L1-антител) демонстрирует лучшие противоопухолевый ответ и показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с классическими стратегиями системной терапии. К важной проблеме авторы относят отбор пациентов, у которых применение анти-PD-1/PD-L1-антител будет наиболее эффективным, что позволит избежать возникновения нежелательных явлений – осложнений иммунотерапии. Авторы ретроспективно исследовали 45 пациентов с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших во второй и последующих линиях анти-PD-1- (пембролизумаб, ниволумаб) или анти-PD-L1-антитела (атезолизумаб), а ранее – платиносодержащую химиотерапию или таргетную терапию. После применения иммунотерапии в 37,8% случаев развились иммуноопосредованные осложнения. При этом отмены терапии не потребовалось. Во всех случаях отмечалась токсичность I–II степени. У пациентов с осложнениями наблюдались такие заболевания, как аутоиммунный тиреоидит, экзантема, гепатит, пульмонит,

колит. Появление иммуноопосредованных осложнений было взаимосвязано с продолжительностью ответа 6 месяцев и более: осложнения наблюдались в 53,9% случаев ответа 6 месяцев и более и в 15,8% случаев прогрессирования заболевания. Однофакторный регрессионный анализ показал, что появление иммуноопосредованных осложнений ассоциировано с более продолжительной выживаемостью без прогрессирования.

Н.В. Жукова и соавт. (2022) анализировали предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений: иммунотерапия может приводить к развитию тяжелых осложнений у 3% пациентов, что требует назначения гормональной терапии и постоянного наблюдения; чаще всего осложнения возникают при комбинированной терапии: в 35% случаев у пациентов развивается желудочно-кишечная токсичность, в 25% – легочная токсичность и в 10% – печеночная или сердечная недостаточность. Авторы приводят обзор данных о частоте и сроках развития иммуноопосредованных осложнений:

1. Кожа (зуд, витилиго, дерматит): 37–70% применения анти-CTLA-4; 17–42% – анти-PD-1; 48–71% – комбинации препаратов; возникновение – 25 дней от начала иммунотерапии.
2. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ):
 - 1) колит: 13–54% применения анти-CTLA-4; 18% – анти-PD-1; 29% – комбинации препаратов; возникновение – 38 дней от начала иммунотерапии;
 - 2) гепатит: 2–10% применения анти-CTLA-4; 2–10% – анти-PD-1; 16–30% – комбинации препаратов; возникновение – 6–14 недель от начала иммунотерапии;

- 3) панкреатит: 1–3% применения анти-CTLA-4; 0,5–1,6% – анти-PD-1; 1–2% – комбинации препаратов; возникновение – 4 месяца от начала иммунотерапии.
3. Эндокринная система:
- 1) гипотиреоз: 4% применения анти-CTLA-4; 6% – анти-PD-1; 13% – комбинации препаратов; возникновение – 738 дня от начала иммунотерапии;
 - 2) гипертиреоз: 2% применения анти-CTLA-4; 2–3% – анти-PD-1; 8% – комбинации препаратов; возникновение – 37 дней от начала иммунотерапии;
 - 3) гипопизит: 4% применения анти-CTLA-4; 1% – анти-PD-1; 8% – комбинации препаратов; возникновение – 59 дней от начала иммунотерапии;
 - 4) сахарный диабет 1-го типа: 0,1% применения анти-CTLA-4; 1% – анти-PD-1; 2,7% – комбинации препаратов; возникновение – 49 дней от начала иммунотерапии.
4. Сердце – миокардит: 3,3% применения анти-CTLA-4; 0,5–2,4% – анти-PD-1; 1–2,4% – комбинации препаратов; возникновение – 34 дня от начала иммунотерапии;
5. Нервная система:
- 1) миастения: 0,15% применения анти-CTLA-4; 0,6% – анти-PD-1; 0,36% – комбинации препаратов; возникновение – 29 дней от начала иммунотерапии;
 - 2) менингоэнцефалит: 0,43% применения анти-CTLA-4; 0,64% – анти-PD-1; 1,26% – комбинации препаратов; возникновение – 61 день от начала иммунотерапии.
6. Легкие – пульмонит: 1% применения анти-CTLA-4; 2,7% – анти-PD-1; 10% – комбинации препаратов; возникновение – 3 месяца от начала иммунотерапии.

7. Почки – нефрит: 1–2% применения анти-CTLA-4; 1–2% – анти-PD-1; 4,5% – комбинации препаратов; возникновение – 91 день от начала иммунотерапии.

8. Опорно-двигательная система:

- 1) артралгия: 5% применения анти-CTLA-4; 6–12% – анти-PD-1; 11% – комбинации препаратов; возникновение – 3 месяца от начала иммунотерапии;
- 2) миозит: 1% применения анти-CTLA-4; 1% – анти-PD-1; 1% – комбинации препаратов; возникновение – 30 дней от начала иммунотерапии.

Авторы в качестве одного из наиболее достоверных и доступных в рутинной практике маркеров развития аутоиммунной токсичности представляют абсолютное и относительное количество нейтрофилов и лимфоцитов:

- более высокий исходный уровень лимфоцитов (>2 000/мл) ассоциирован с развитием аутоиммунных побочных явлений во время и после иммунотерапии;
- при соотношении нейтрофилы/лимфоциты более 3:1 риск развития осложнений (поражений легких и ЖКТ 3-й и 4-й степени тяжести) ниже на фоне терапии пембролизумабом.

Е.А. Дегтярёва и соавт. (2022) представили обзорные данные о частоте развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1-терапии в реальной клинической практике: в ретроспективное исследование были включены больные с различными солидными ЗНО, получавшие иммунотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова или других онкологических учреждениях в период 2018–2021 гг. Использовались следующие схемы лечения: монотерапия анти-PD-1-моно-

клональным антителом (ниволумабом, пембролизумабом либо пролголимабом), анти-PD-L1-моноклональным антителом (атезолизумабом) или комбинированная терапия анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антителами (ниволумабом и ипилимумабом). Оценивались частота и спектр побочных явлений в зависимости от применяемого режима лечения: среди 178 проанализированных больных, получивших иммунотерапию, у 32,6% развились осложнения любой степени тяжести, самыми частыми из которых стали дисфункция печени (11,2%) и щитовидной железы (10,1%). В 15,7% случаев наблюдались серьезные осложнения 3–4-й степени тяжести, при этом у 1 больного зарегистрирован смертельный исход ввиду печеночной недостаточности. Иммунопосредованные осложнения значительно чаще наблюдались при назначении комбинированной иммунотерапии (70,6%) по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1/PD-L1 (23,6%). Осложнения, связанные с терапией ниволумабом, выявлены 22,5% случаев, при терапии пембролизумабом – у 29,2% пациентов. Оба препарата чаще всего приводили к развитию иммунопосредованного тиреоидита в фазе гипотиреоза (9,9 и 14,6% соответственно). При терапии атезолизумабом в одном случае (11,1%) наблюдалась дисфункция щитовидной железы и еще в одном – повышение печеночных трансаминаз. Пролголимаб продемонстрировал наилучшую переносимость: у 6,3% пациентов отмечены появление кожной сыпи и обострение ревматоидного артрита. Нежелательные явления 3-й степени тяжести и выше также чаще отмечались при комбинированной терапии анти-PD-1- и анти-CTLA-4-моноклональными антителами, в основном в виде

аутоиммунного поражения печени (26,5%). Различные тяжелые осложнения на фоне проведения монотерапии возникли в менее чем 10% случаев. При терапии пролголимабом не было зарегистрировано ни одного тяжелого осложнения. Авторы отметили недооценку тяжести состояния больных лечащими врачами и/или неправильную интерпретацию клинических проявлений и лабораторных показателей крови. Кроме того, часть пациентов в силу стигмы могли не сообщать о побочных явлениях из-за опасений, что им придется прекратить противоопухолевую терапию. Авторы приводят данные о частоте осложнений в клинических исследованиях:

- 1) пембролизумаб: 62–97%; 3–4-я степень тяжести – 18–56% (в т.ч. пневмонит 8,3 и 3,5% соответственно);
- 2) ниволумаб: 58–64%; 3–4-я степень тяжести – 7–17%;
- 3) комбинация ниволумаба и ипилимумаба: 71–93%; 3–4-я степень тяжести – 28–53% (в т.ч. пневмонит 8–10 и 3–6% соответственно);
- 4) атезолизумаб: 90%; 3–4-я степень тяжести – 30%;
- 5) дурвалумаб: 96%; 3–4-я степень тяжести – 29% (в т.ч. пневмонит 10 и 2% соответственно);
- 6) авелумаб: 77–98%; 3–4-я степень тяжести – 11–47%;

И.В. Поддубная и соавт. (2022) в национальном руководстве «Противоопухолевая лекарственная терапия» предупреждают, что внешнее воздействие на иммунные контрольные точки может привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать неконтрольный иммунный ответ, что проявляется аутоиммунными поражениями нормальных тканей различных

органов и систем. Иммуноопосредованные осложнения могут возникнуть на любом этапе лечения или же после завершения терапии. Важно, что раннее начало лечения осложнений обеспечивает более быстрое их купирование. Осложнения 3–4-й степени тяжести встречаются нечасто: у 5–22% пациентов при иммунотерапии анти-CTLA-4-антителами и у 7–12% пациентов при терапии анти-PD-1/PD-L1. Важно раннее выявление осложнений, так как при правильной коррекции большинство осложнений являются полностью обратимыми. Перед началом иммунотерапии, независимо от вида и продолжительности лечения, пациенту необходимо пройти обследование: физикальный осмотр, лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы, тестостерон, тесты на гепатиты В и С, электрокардиографию (ЭКГ)), обследование для оценки распространенности опухолевого процесса. При введении препаратов 1 раз в несколько недель рекомендуется обследование перед каждым введением, включая: общий осмотр; измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания; оценку сатурации кислорода, водного баланса; общий анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин общий, креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок (СРБ)); кислотно-щелочное состояние, калий, натрий, кальций; общий анализ мочи. Один раз в месяц рекомендуется выполнять компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, а также определять уровень

гормонов щитовидной железы (свободный Т3, свободный Т4, тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к пероксидазе тиреоцитов). Регистрацию ЭКГ и ЭхоКГ с исследованием фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) выполняют по показаниям.

В пункте 1.10 «Правил формулировки диагноза: часть 2 – Ятрогении (патологии диагностики и лечения)» Российского общества патологоанатомов к ятрогениям отнесено неправильное – ошибочное, не по показаниям, с недоучетом индивидуальных особенностей больного назначение лекарственного средства.

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (АОР) по конкретным ЗНО имеется отсылочная норма на необходимость соблюдения требований «Практических рекомендаций по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» (RUSSCO, 2021) при осуществлении иммунотерапии ЗНО. С учетом данной отсылочной нормы АОР разработан и представлен перечень дефектов иммунотерапии ЗНО – создание риска возникновения и прогрессирования иммуноопосредованных осложнений отказом от выполнения или несвоевременным и/или неполным выполнением требований «Практических рекомендаций по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» (RUSSCO, 2021):

1. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2. Диагностика»:

- отсутствует формулировка определения риска иммуноопосредованных осложнений до начала иммунотерапии;
- отсутствует оценка клинических данных с целью выявления иммуноопосредованных осложнений при каждом визите пациента;

- отсутствует оценка лабораторных данных каждые 2–6 недели (в зависимости от риска развития того или иного осложнения).
- 1.1. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.1. Обследование до начала иммунотерапии» ПР «Иммуноопосредованные нежелательные явления» (РУССКО, 2021):**
- п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует сбор анамнеза на предмет выявления иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции); патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности); сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует анамнез о приеме любой сопутствующей терапии (глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение следующих лабораторных обследований: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой; биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, рекомендованных всем больным;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует анализ обостренных подозрений или факторов риска поражения отдельных органов и систем с целью расширения перечня оцениваемых лабораторных показателей с включением одного или нескольких из следующих показателей: альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевины, мочевая кислота, креатинфосфокиназа, тропонин, СРБ;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение исследования уровня ТТГ (при отклонении от нормы уровня ТТГ, необходимо проводить исследование уровня свТ4, по возможности – свТ3);
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение общего анализа мочи;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение для женщин детородного возраста теста на беременность;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение требования о консультации эндокринолога при выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение рекомендации установить характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе до начала иммунотерапии и провести их коррекцию;
 - п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует выполнение инструментальных диагностических исследований до начала иммунотерапии: КТ без контрастирования или рентгено-

графия органов грудной клетки; ЭКГ;

- п. «2.1. Обследование до начала иммунотерапии»: отсутствует анализ наличия или отсутствия показаний для выполнения исследований: ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы; ФВЛЖ; функция внешнего дыхания; SpO₂; консультация гастроэнтеролога; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); фиброколоноскопия; консультация дерматовенеролога.

2. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии» ПР «Иммуноопосредованные нежелательные явления» (РУССКО, 2021):

- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует результат исследования водного баланса;
- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует выполнение исследований крови – общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза;
- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует выполнение КТ грудной клетки 1 раз в 3 месяца;
- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует анализ наличия или отсутствия показаний для выполнения исследований и оформление обоснованного отказа от биохимических исследований уровней альбумина, ЩФ, амилазы, электролитов (калий, натрий, кальций), липазы, мочевины, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы, тропонина, СРБ;
- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует анализ

наличия или отсутствия показаний для выполнения исследований – кислотно-щелочное состояние, электролиты (калий, натрий, кальций);

- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует анализ наличия или отсутствия показаний для выполнения исследований – свободный Т3, свободный Т4;

- п. «2.2. Обследование в процессе иммунотерапии»: отсутствует анализ наличия или отсутствия показаний для выполнения инструментальных исследований – ЭКГ, ЭхоКГ с установлением уровня ФВЛЖ.

3. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3. Обследования при подозрении на наличие иммуноопосредованных нежелательных явлений» ПР «Иммуноопосредованные нежелательные явления» (РУССКО, 2021):

3.1. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.1. Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита»:

- консультации гастроэнтеролога (при 3–4-й степени тяжести, при длительно текущем колите 2-й степени тяжести, отсутствии эффективности гормонотерапии);
- выполнение колоноскопии (при 3–4-й степени тяжести, длительно текущем колите 2-й степени, неэффективности гормонотерапии);
- посев кала на патогенную кишечную группу;
- определение токсинов (А и В) *Clostridioides difficile* в стуле.

3.2. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.2. Дополнительные

обследования при подозрении на наличие гастрита»:

- консультации гастроэнтеролога;
- ЭГДС.

3.3. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.3. Дополнительные обследования при подозрении на гипопфизит или надпочечниковую недостаточность»:

- консультация эндокринолога;
- определение уровня калия, натрия, кальция в крови;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастированием;
- общий анализ мочи (с акцентом на удельный вес и объем, выделяемый за сутки);
- уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов; тестостерона (у мужчин); ТТГ, кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови.

3.4. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.4. Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, несахарный диабет»:

- определение ТТГ, уровня глюкозы;
- консультация эндокринолога;
- определение свободного Т3, свободного Т4.

3.5. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.5. Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит»:

- КТ грудной клетки;
- оценка сатурации кислорода в крови.

3.6. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.6. Дополнительные обследования по показаниям при подо-

зрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов»:

- определение СРБ;
- оценка сатурации кислорода в крови; контроль АД, ЧСС, температуры тела каждые 15–30 минут; контроль водного баланса каждый час; контроль электролитов 2–3 раза в день; определение уровней ИЛ-6, TNF, интерферона- γ в крови.

3.7. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.7. Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности»: оценка состояния слизистых; оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины).

3.8. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени»:

- определение HbS, анти-HCV, при ранее положительных тестах – определение вирусной нагрузки;
- оценка прямого и непрямого билирубина;
- оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (УЗИ печени, по возможности – КТ или МРТ с контрастированием).

3.9. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.9. Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный панкреатит»:

- определение уровней амилазы, липазы;
- выполнение УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.

3.10. Невыполнение в полном объеме требований пункта «2.3.10. Дополнительные обследования при подозрении

на миокардит или новых симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы»:

- приостановка лечения;
 - ЭКГ;
 - ФВЛЖ;
 - тропонин;
 - консультация кардиолога;
 - при наличии показаний рекомендовано расширить список обследований: инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP); ЭхоКГ с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain – GLS); коронарная ангиография; МРТ сердца – кардиомагнитный резонанс (cardiac magnetic resonance – CMR); эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата.
4. Невыполнение требований пункта «2.4. Обследование больных с развившимися осложнениями»:
- 4.1. Гепатотоксичность 3–4-й степени: оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин). Через день, по возможности – каждый день, при достижении улучшения – 1 раз в неделю до 1-й степени.
- 4.2. Пневмонит 1-й степени:
- оценка наличия симптомов каждые 2–3 дня;
 - КТ грудной клетки 1 раз в месяц, по возможности каждые 2–3 недели или перед каждым циклом терапии.
- 4.3. Пневмонит 2-й степени: оценка наличия симптомов каждый день.
- 4.4. Нарушение функции щитовидной железы 1–2-й степени:
- ТТГ, свободный Т4, по возможности свободный Т3 1 раз в месяц, по возможности перед каждым введением или каждые 2–4 недели в случае остановки иммунотерапии по любой причине;
 - антитела к тиреопероксидазе однократно, повтор через 1 месяц.
- 4.5. Нарушение функции щитовидной железы 3–4-й степени. Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз и антитела к рецепторам ТТГ) 2 раза в неделю (частота определения антител зависит от течения осложнения).
- 4.6. Надпочечниковая недостаточность:
- АКТГ, кортизол – в зависимости от рекомендаций эндокринолога 1 раз в 3 дня (кортизол), каждые 7 дней (АКТГ);
 - калий и натрий по показаниям или ежедневно.
- 4.7. Гипергликемия 2-й степени: уровень глюкозы ежедневно.
- 4.8. Синдром выброса цитокинов 1-й степени: жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO₂) каждые 2–3 часа.
- 4.9. Синдром выброса цитокинов 2-й степени:
- жизненно важные показатели (АД ЧСС, температура, SpO₂) каждые 60 минут или постоянный мониторинг;
 - креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий 1 раз в день.
- 4.10. Синдром выброса цитокинов 3–4-й степени:
- жизненно важные показатели (АД ЧСС, температура, SpO₂) постоянный мониторинг;
 - креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы артериальной крови 2 раза в день.

5. Невыполнение требований пункта «3.1. Принципы лечения»:

- I–II степень токсичности: продолжение лечения; применяется симптоматическая терапия; иммуносупрессивные средства не применяются;
- II–III степень токсичности: перерыв в лечении; усиленная симптоматическая терапия; ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут внутрь или внутривенно (в/в));
- IV степень токсичности и неэффективность предшествующей терапии: отмена терапии; усиленная симптоматическая терапия; ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут внутрь или в/в);
- неэффективность предшествующей терапии: отмена терапии; максимальная симптоматическая терапия; ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут в/в) и ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF, например: инфликсимаб, тоцилизумаб), цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил).

При выявлении указанных выше дефектов эксперт качества онкопомощи дол-

жен констатировать ненадлежащее качество оказанной онкологической помощи по критериям пункта 21 статьи 2 Закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и части 6 статьи 40 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»:

- несвоевременная диагностика и/или несвоеременно позднее начало лечения иммуноопосредованных ятрогенных осложнений;
- отсутствие или неправильный выбор методов диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных ятрогенных осложнений;
- недостижение степени запланированного результата – создание риска возникновения и/или возникновение иммуноопосредованных ятрогенных осложнений отказом от применения мер своевременной их профилактики и диагностики.

Для корреспонденции

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал МС», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Устюгов Антон Владимирович

Заместитель генерального директора ООО «Капитал МС», к.м.н.

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115035, Москва, Кадашевская набережная, д. 30